

特 許 協 力 条 約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT 36条及びPCT規則70)

REC'D 03 MAR 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 JP0304SKK	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/13020	国際出願日 (日.月.年) 10.10.2003	優先日 (日.月.年) 11.10.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07K14/605, C07K14/575, A61K38/26, A61K38/22, A61P3/10, A61P3/04		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社 三和化学研究所		

- この報告書は、PCT 35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。  
法施行規則第57条 (PCT 36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
  - ☒ 附属書類は全部で 3 ページである。
    - ☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)
    - ☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
  - ☒ 電子媒体は全部で ディスク1枚 (電子媒体の種類、数を示す)。  
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 第I欄 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 第II欄 優先権
  - ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☒ 第IV欄 発明の単一性の欠如
  - ☒ 第V欄 PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
  - ☐ 第VII欄 国際出願の不備
  - ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 20.02.2004	国際予備審査報告を作成した日 14.02.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  高 美葉子	4N 9839
		電話番号 03-3581-1101 内線 3488

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の官語を基礎とした。

☐ この報告は、\_\_\_\_\_ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の官語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)という国際調査  
☐ PCT規則12.4という国際公開  
☐ PCT規則55.2又は55.3という国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1-21 ページ、出願時に提出されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ ページ\*、  
 第 \_\_\_\_\_ ページ\*、

付で国際予備審査機関が受理したもの  
 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 \_\_\_\_\_ 項、出願時に提出されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ 項\*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 第 1-17 項\*、20.12.2004 付で国際予備審査機関が受理したもの  
 第 \_\_\_\_\_ 項\*、

付で国際予備審査機関が受理したもの  
 付で国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 \_\_\_\_\_ ページ/図、出願時に提出されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ ページ/図\*、  
 第 \_\_\_\_\_ ページ/図\*、

付で国際予備審査機関が受理したもの  
 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図  
☐ 配列表 (具体的に記載すること) \_\_\_\_\_  
☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図  
☐ 配列表 (具体的に記載すること) \_\_\_\_\_  
☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

\* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-17に係る発明のうち、配列番号4-18に係る発明を除く発明

理由:

☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-17 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-17に係る発明の「GLP-1(7-35)のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換及び/または付加された配列からなり、かつGLP-1活性を有するペプチドの末端にWaa-(Xaa)n-Yaaが付加されたペプチド」については、非常に多くの化合物を含有しているが、本願明細書において具体的に開示された個々の構造（配列番号4-18）はクレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、その他の誘導ペプチドとして具体的にどのペプチドが包含され、どのようなペプチドが包含されないのかが全く不明であって、請求項1-17の記載は著しく不明確である。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-17に係る発明のうち、配列番号18以外の発明 \_\_\_\_\_ について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

- |                          |                |
|--------------------------|----------------|
| <input type="checkbox"/> | 提出されていない。      |
| <input type="checkbox"/> | 所定の基準を満たしていない。 |
| <input type="checkbox"/> | 提出されていない。      |
| <input type="checkbox"/> | 所定の基準を満たしていない。 |

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- |                          |                    |
|--------------------------|--------------------|
| <input type="checkbox"/> | 提出されていない。          |
| <input type="checkbox"/> | 所定の技術的な要件を満たしていない。 |

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

## 第IV欄 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

本願請求の範囲1-17に係る発明の、本願配列番号4-18のペプチドについて検討する。

請求の範囲1-17の本願配列番号4-18のペプチドに共通の事項は「GLP-1(7-35)の2番目(8位に相当)のAlaがSerに変換されており、GLP-1(7-35)のC末端にArgやLysを数個付加すること」であるが、文献1(WO 99/43706 A(NOVO NORDISK)1999.09.02)には、GLP-1(7-35)の2番目(8位に相当)のAlaがSerに変換されており、GLP-1(7-35)のC末端にArgやLysを数個付加したインシュリン向上性ペプチドが記載されていることから、上記共通事項は先行技術の域をでるものではなく、「GLP-1(7-35)の2番目(8位に相当)のAlaがSerに変換されており、GLP-1(7-35)のC末端にArgやLysを数個付加すること」は特別な技術的特徴であるとはいえない。

しかし、請求の範囲1-17に係る発明のうち、配列番号4-18について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

4. したがって、国際出願の次の部分について、この報告を作成した。

☐ すべての部分

☒ 請求の範囲 1-17に係る発明のうち、配列番号4-18 に関する部分

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-17	有 無
	請求の範囲		
進歩性(IS)	請求の範囲	1-17	有 無
	請求の範囲		
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-17	有 無
	請求の範囲		

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: WO 99/46283 A1(ZEALAND PHARM AS)1999.09.16  
& EP 1062229 A1 & JP 2002-509082 A & CA-2321026 A  
文献2: WO 01/04156 A1(ZEALAND PHARM AS)2001.01.18  
& EP 1076066 A1 & EP 1196444 A1 & EP 1329458 A2 & US 6528486 B1  
& JP 2003-505347 A  
文献3: WO 99/43706 A1(NOVO NORDISK)1999.09.02  
& EP 1060191 A1 & JP 2002-512175 A

## 【請求の範囲1-17について】

文献1には、酵素加水分解に対する傾向が減少した薬理学的に活性なペプチド複合体として、GLP-1(7-36)-Lys<sup>6</sup>-OHが記載されて、該ペプチド誘導体を含有する医薬組成物も記載されている。

文献2には、半減期が増大し、クリアランスが低減される、安定性が高く、過度に高い血糖値の治療に有用なGly<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)-Lys<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub>、Ser<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)-Lys<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub>が記載されており、該ペプチド誘導体を含有する医薬組成物も記載されている。

文献3には、作用の延長されたプロフィールを有するGLP-1類似体の誘導体類について記載されており、GLP-1類似体の誘導体は、請求項1の式1中の位置8-36それぞれにおいてアミノ酸残基が複数のアミノ酸残基から選択できる旨、位置38-45それぞれにおいてアミノ酸残基を複数のアミノ酸残基から選択するか、または欠失されたものである旨、該GLP-1類似体の誘導体がわずか1又は2個のLysを含む旨、該GLP-1誘導体を含む医薬組成物が記載され、アミノ酸残基の選択肢の選び方によっては、GLP-1(7-36)の2番目(8位に相当)のAlaがSerに変換された誘導体や記載されている。

本願優先日当時、ペプチドの変異体を得る際にアミノ酸残基の性質が類似しているアミノ酸残基へアミノ酸残基を変異すること、その際に疎水的アミノ酸残基、塩基性アミノ酸残基、酸性アミノ酸に属する同じ性質のアミノ酸残基へ変異することは周知な手段であったと認められることから、文献1、2より、GLP-1(7-36)に複数のLysを付加した安定性の高い誘導体や文献2、3に記載されるようにGLP-1(7-36)の2番目(8位に相当)のAlaがSerに変換されたペプチドが公知であれば、GLP-1(7-36)のC末端や、Ser<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)のC末端側にLysと同様の性質を有することが周知であるArg残基を数個付加し、天然のGLP-1が有する効果よりも高い活性を有する誘導ペプチドを得ることは、容易に想到しうるものであると認められる。

また、新たに得たGLP-1誘導体を含有する医薬組成物を得ることも適宜なし得ることであるとして、本願優先日以前よりGLP-1を粘膜吸収させる薬学的組成物として用いることは周知であったと認められることから、GLP-1の変異体を得る際に、粘膜吸収性の高いものを選択することも容易に想到しうるものであると認められる。

## 配列表に関する補充欄

## 第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表  
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面  
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる  
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された  
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された  
☐ \_\_\_\_\_ 付けて、この国際予備審査機関が補正\*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

## 3. 補足意見:

\*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

## 請 求 の 範 囲

1. (補正後) GLP-1(7-35)のアミノ酸配列において、1もしくは数個  
のアミノ酸が欠失、置換及び／または付加された配列からなり、かつ  
GLP-1 活性を有するペプチドの C 末端に Waa-(Xaa) $n$ -Yaa (Waa は Arg ま  
5 たは Lys、Xaa は Arg または Lys で Waa と同じ、 $n$  は 0～14 の整数、Yaa  
は Arg または Arg-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチド。
2. (追加) GLP-1(7-35)のアミノ酸配列(ただし、8 位の Ser 置換体、  
2 6 位の Gln および 3 4 位の Asn 置換体を含む)の C 末端に Waa-(Xaa) $n$   
-Yaa (Waa は Arg または Lys、Xaa は Arg または Lys で Waa と同じ、 $n$  は  
10 0～14 の整数、Yaa は Arg または Arg-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチド。
3. (補正後) GLP-1 アミノ酸配列の 8 位が Ser に置換されていること  
を特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載のペプチド。
4. (補正後) GLP-1 アミノ酸配列の 2 6 位が Gln に、3 4 位が Asn に  
置換されていることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載のペプチド。
- 15 5. (追加) GLP-1 アミノ酸配列の 8 位が Ser に、2 6 位が Gln に、3  
4 位が Asn に置換されていることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載  
のペプチド。
6. (補正後)  $n$  が 1～9 の整数である、請求項 1～5 のいずれかに記載  
のペプチド。
- 20 7. (補正後)  $n$  が 3～5 の整数である、請求項 1～5 のいずれかに記載  
のペプチド。
8. (補正後) 天然型 GLP-1 よりも高い粘膜吸収率を有することを特徴  
とする、請求項 1～7 のいずれかに記載のペプチド。
9. (追加) GLP-1(7-35)のアミノ酸配列において、1もしくは数個の  
25 アミノ酸が欠失、置換及び／または付加された配列からなり、かつ GLP-1  
活性を有するペプチドの C 末端に Waa-(Xaa) $n$ -Yaa (Waa は Arg または Lys、

22/1

Xaa は Arg または Lys、 n は 0～14 の整数、 Yaa は Arg、 Arg-NH<sub>2</sub>、 Lys または Lys-NH<sub>2</sub> が付加されたペプチドを有効成分として含む、経粘膜投与用の医薬組成物。

5 10. (追加) 有効成分として含むペプチドが、GLP-1(7-35)のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換及び/または付加された配列からなり、かつ GLP-1 活性を有するペプチドの C 末端に Waa-(Xaa)<sub>n</sub>-Yaa (Waa は Arg または Lys、 Xaa は Arg または Lys で Waa と同じ、n は 0～14 の整数、Yaa は Arg または Arg-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチドである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

10 11. (追加) 有効成分として含むペプチドが、GLP-1(7-35)のアミノ酸配列 (ただし、8 位の Ser 置換体、26 位の Gln および 34 位の Asn 置換体を含む) の C 末端に Waa-(Xaa)<sub>n</sub>-Yaa (Waa は Arg または Lys、Xaa は Arg または Lys で Waa と同じ、n は 0～14 の整数、Yaa は Arg または Arg-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチドである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

15 12. (追加) 有効成分として含むペプチドが、[Ser<sup>8</sup>]-GLP-1(7-35)のアミノ酸配列の C 末端に Waa-(Xaa)<sub>n</sub>-Yaa (Waa は Arg または Lys、Xaa は Arg または Lys で Waa と同じ、n は 0～14 の整数、Yaa は Arg または Arg-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチドである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

20 13. (追加) 経鼻投与で用いることを特徴とする、請求項 9～12 のいずれかに記載の医薬組成物。

14. (補正後) 表面電荷をマイナスに調整した脂肪乳剤を含有していることを特徴とする、請求項 9～12 のいずれかに記載の医薬組成物。

25 15. (補正後) インスリン非依存性慢性糖尿病の処置、インスリン依存性慢性糖尿病の処置、肥満の処置、又は/及び食欲抑制のための、請求項 9～12 のいずれかに記載の医薬組成物。

16. (追加) GLP-1(7-35)のアミノ酸配列において、1もしくは数個



のアミノ酸が欠失、置換及び／または付加された配列からなり、かつ GLP-1 活性を有するペプチドの C 末端に Waa-(Xaa) $n$ -Yaa (Waa は Arg または Lys、Xaa は Arg または Lys、 $n$  は 0～14 の整数、Yaa は Arg、Arg-NH<sub>2</sub>、Lys または Lys-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチドを有効成分として含む医薬組成物の経粘膜投与用製剤としての使用。

17.(追加) [Ser<sup>8</sup>]-GLP-1(7-35)のアミノ酸配列の C 末端に Waa-(Xaa) $n$ -Yaa (Waa は Arg または Lys、Xaa は Arg または Lys で Waa と同じ、 $n$  は 0～14 の整数、Yaa は Arg または Arg-NH<sub>2</sub>) が付加されたペプチドを有効成分として含む医薬組成物の経粘膜投与用製剤としての使用。

5000  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

530,125  
PCT/JP2003/013020



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JP0304SKK	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/013020	International filing date (day/month/year) 10 October 2003 (10.10.2003)	Priority date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/605, 14/575, A61K 38/26, 38/22, A61P 3/10, 3/04		
Applicant SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
  - ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 3 sheets, as follows:
    - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
    - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
  - ☒ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) disk 1, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

- This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 February 2004 (20.02.2004)	Date of completion of this report 14 February 2005 (14.02.2005)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.  
PCT/JP2004/013020

## Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

- ☐ The international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-21 \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
 pages\* \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement) under Article 19  
 pages\* 1-17 received by this Authority on 20 December 2004 (20.12.2004)  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☒ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. \_\_\_\_\_

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ 1-17  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

1-17, excluding the matters relating to SEQ ID NOS: 4-18

"A peptide having GLP-1 activity, consisting of the amino acid sequence of GLP-1 (7-35) devoid of one or several amino acids, and/or having one or several amino acids substituted and/or added, and having Waa-(Xaa)<sub>n</sub>-Yaa added at an end of the peptide" in the subject matters of claims 1-17 includes very numerous compounds, and the individual structures particularly disclosed in the specification of the present application (SEQ ID NOS: 4-18) are merely a very small portion of the claimed compounds. What particular peptides are included as other derived peptides and what peptides are not included are quite unknown. The descriptions of claims 1-17 are very unclear.

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- |                            |  |
|----------------------------|--|
| the written form           | <input type="checkbox"/> has not been furnished            |
|                            | <input type="checkbox"/> does not comply with the standard |
| the computer readable form | <input type="checkbox"/> has not been furnished            |
|                            | <input type="checkbox"/> does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ see Supplemental Box for further details.

## Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:
- ☐ restricted the claims.
  - ☐ paid additional fees.
  - ☐ paid additional fees under protest.
  - ☐ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

The peptides of SEQ ID NOS: 4-18 in the subject matters of claims 1-17 of the present application are discussed below.

The matter common to the peptides of SEQ ID NOS: 4-18 of the present application in claims 1-17 is "GLP-1(7-35) having its 2<sup>nd</sup> (corresponding to the 8-position) Ala substituted by Ser and having several amino acid residues such as Arg and Lys added at the C-terminus of GLP-1(7-35)." However, document 1 [WO, 99-43706, A (Novo Nordisk), 2 September, 1999 (02.09.99)] describes an insulin-improving peptide of GLP-1(7-35) having its 2<sup>nd</sup> (corresponding to the 8-position) Ala substituted by Ser and having several amino acid residues such as Arg and Lys added at the C-terminus of GLP-1(7-35). So, the said common matter belongs to the prior art, and "GLP-1(7-35) having its 2<sup>nd</sup> (corresponding to the 8-position) Ala substituted by Ser and having several amino acid residues such as Arg and Lys added at the C-terminus of GLP-1(7-35)" is not considered to be a special technical feature.

However, since the search of SEQ ID NOS: 4-18 in the subject matters of claims 1-17 could be made, payment of an additional search fee was not requested.

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-17 (SEQ ID NOS: 4-18 only).

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations (Rule 70.7)**

Document 1: WO, 99-46283, A1 (Zealand Pharm. AS), 16 September, 1999 (16.09.99), & EP, 1062229, A1, & JP, 2002-509082, A, & CA, 2321026, A

Document 2: WO, 01-04156, A1 (Zealand Pharm. AS), 18 January, 2001 (18.01.01), & EP, 1076066, A1, & EP, 1196444, A1, & EP, 1329458, A2, & US, 6528486, B1, & JP, 2003-505347, A

Document 3: WO, 99-43706, A1 (Novo Nordisk), 2 September, 1999 (02.09.99), & EP, 1060191, A1, & JP, 2002-512175, A

**Claims 1-17**

Document 1 describes GLP-1(7-36)-Lys<sub>6</sub>-OH as a pharmacologically active peptide complex reduced in the tendency for enzyme hydrolysis, and also describes a medicinal composition containing the said peptide derivative.

Document 2 describes Gly<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> and Ser<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> increased in half life, decreased in clearance, high in stability and useful for therapy of excessively high blood sugar values, and also describes medicinal compositions containing the said peptide derivatives.

Document 3 describes the derivatives of a GLP-1 analogue having a profile of extended action, and further describes the derivatives of a GLP-1 analogue to the effect that (1) the amino acid residue at each of the positions 8-36 in formula I of claim 1 can be selected from plural amino acid residues, (2) the amino acid residue at each of the positions 38-45 can be selected from plural amino acid residues or does not exist, and (3) the said derivatives of a GLP-1 analogue contain only one or two Lys residues. The document also describes medicinal compositions containing any of the said GLP-1 derivatives. Depending on the choice of amino acid residues, a derivative having the 2<sup>nd</sup> (corresponding to the 8-position) Ala of GLP-1(7-36) substituted by Ser is described.

As of the priority date of the present application, it must have been well-known means to mutate an amino acid residue into an amino acid residue similar in the nature of the amino acid residue for obtaining a mutant of a peptide, and also to mutate into an amino acid residue with the same nature belonging to hydrophobic amino acid residues, basic amino acid residues or acidic amino acid residues in this case. So, if highly stable derivatives having plural Lys residues added to GLP-1(7-36) are publicly known as can be seen from documents 1 and 2 and a peptide with the 2<sup>nd</sup> (corresponding to the 8-position) Ala of GLP-1(7-36) substituted by Ser is publicly known as described in documents 2 and 3, then a person skilled in the art could have easily conceived of adding several Arg residues well-known to have the same nature as Lys to the C-terminus of GLP-1(7-36) or on the C-terminus side of Ser<sup>8</sup>-GLP-1(7-36), for obtaining a derived peptide having higher activity than the effect of natural GLP-1.

It could also have been achieved as required to obtain a medicinal composition containing a newly obtained GLP-1 derivative.

Furthermore, using GLP-1 as a pharmaceutical composition to be absorbed by mucous membranes is considered to have been well known before the priority date of the present application. So, when a mutant of GLP-1 is obtained, selecting a substance capable of being highly absorbed by mucous membranes could also have been easily conceived of.

## Supplemental Box Relating to Sequence Listing

## Continuation of Box No. 1, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis that of:
- a. type of material
    - ☒ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - ☐ in written format
    - ☒ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing
    - ☐ contained in the international application as filed
    - ☒ filed together with the international application in computer readable form
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search and/or examination
    - ☐ received by this Authority as an amendment\* on \_\_\_\_\_
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

\* If item 4 in Box No. 1 applies, the listing and /or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded".